

Method of preparing osseous cements containing active agents

Publication number: EP0701824

Publication date: 1996-03-20

Inventor: FRANZ HANS-WERNER (DE); NIES BERTHOLD DR (DE)

Applicant: MERCK PATENT GMBH (DE)

Classification:

- **International:** A61L24/00; A61L24/06; A61L24/00; (IPC1-7): A61L25/00; A61L27/00

- **European:** A61L24/00H2; A61L24/06

Application number: EP19950114027 19950907

Priority number(s): DE19944433201 19940917

Also published as:

JP8103491 (A)
EP0701824 (A3)
DE4433201 (A1)
EP0701824 (B1)

Cited documents:

EP0202445
EP0301759
DE2022117
DD207655
XP000671040

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0701824

Prodn. of a drug-contg. bone cement and of bone substitutes or drug-releasing implants made from the cement comprises mixing a solid component (A) with a liq. component (B) after adding a drug soln. (C) to the solid or liq. component, opt. shaping the resulting liq. or semisolid cement; and curing the cement. (A) comprises a finely divided acrylate and/or methacrylate ester polymer and opt. additives such as polymerisation catalysts, X-ray contrast agents, fillers and colourants, and is present in the cement in an amt. of 50-75 wt.%. (B) comprises acrylate and/or methacrylate ester monomers and opt. additives such as polymerisation accelerators and stabilisers, and is present in the cement in an amt. of 25-50 wt.%. (C) comprises a drug in an organic solvent which is present in an amt. of up to 50 wt.% based on component (B). Components (B) and (C) can be sterilised by filtration before being mixed with component (A), which can be sterilised separately by conventional methods that might degrade the drug, esp. gamma - irradiation or ethylene oxide treatment.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 701 824 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
20.03.1996 Patentblatt 1996/12

(51) Int. Cl.⁶: A61L 25/00, A61L 27/00

(21) Anmeldenummer: 95114027.6

(22) Anmeldetag: 07.09.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT
SE

(30) Priorität: 17.09.1994 DE 4433201

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH
D-64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:

- Franz, Hans-Werner
D-64807 Dieburg (DE)
- Nies, Berthold, Dr.
D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE)

(54) Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots. Der Knochenzement setzt sich aus einer Feststoffkomponente und einer flüssigen Komponente zusammen. Der Wirkstoff wird in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt, aufgelöst und diese Lösung mit der flüssigen Komponente oder mit der Feststoffkomponente vermischt.

EP 0 701 824 A2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots.

Knochenzemente, Knochenersatzmaterialien und implantierbare Pharmakadepots, die auf Acrylatkunststoffen basieren, sind seit langem bekannt. Polymermaterialien auf Basis von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern haben sich hier aufgrund ihrer Biokompatibilität, ihrer vorzüglichen Festigkeitseigenschaften, ihrer günstigen Eigenschaften bei der Freisetzung eingelagerter pharmazeutischer Wirkstoffe und nicht zuletzt aufgrund ihrer anwendungsgerechten Verarbeitbarkeit bewährt.

Gängige Knochenzemente setzen sich aus etwa 50 bis 75 Gew.% einer Feststoffkomponente, die aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen besteht, und aus etwa 25 bis 50 Gew.% einer flüssigen Komponente, die aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren besteht, zusammen. Zum Gebrauch werden Feststoffkomponente und flüssige Komponente zu einer flüssigen bis halbfesten Paste vermengt, diese gegebenenfalls in eine gewünschte Form gebracht oder zur Einzementierung einer Prothese an dem Implantationsort appliziert. Die Aushärtung der Masse erfolgt durch die mit dem Vermischen der Komponenten induzierte Polymerisationsreaktion.

Sehr gebräuchlich ist zum Beispiel ein Knochenzement, der in einer Normalpackung 2 Beutel mit je etwa 40 g Polymerpulver und 2 Ampullen mit je 20 ml Monomerflüssigkeit enthält. Das Pulver ist ein feines Peropolymerisat aus Methacrylsäuremethylester mit einem Copolymeranteil von Acrylsäuremethylester. Als Katalysator sind dem Pulver etwa 0,5 % Dibenzoylperoxid zugesetzt. Zur Kennzeichnung des Materials sind bei der Herstellung geringe Mengen von Chlorophyll miteinpolymerisiert. Das Pulver enthält zusätzlich ein übliches Röntgenkontrastmittel wie zum Beispiel Zirkondioxid. Die zugehörige Flüssigkeit besteht aus monomerem Methacrylsäuremethylester, dem als Polymerisationsbeschleuniger etwa 0,7 % Dimethyl-p-toluidin sowie als Stabilisator geringe Mengen von Hydrochinon zugesetzt sind. Auch diese Flüssigkeit ist in der Regel zur Kennzeichnung mit einer geringen Menge von Chlorophyll eingefärbt. Das in Polyethylenbeutel abgepackte Pulver ist mit Ethylenoxid sterilisiert. Die Flüssigkeit ist sterilisiert und in Glasampullen abgefüllt.

Beim Zusammenmischen von 2 Gewichtsteilen Pulver mit einem Gewichtsteil Flüssigkeit reagiert das Dibenzoylperoxid mit dem Dimethyl-p-toluidin in der Flüssigkeit, wodurch die radikalische Polymerisation angeregt wird. Die Mischung ist so abgestimmt, daß sie

schon nach etwa einer Minute als teigige Paste verwendet werden kann. Diese Paste bleibt für mehrere Minuten knetbar und beginnt dann unter Wärmeentwicklung auszuhärten. Nach etwa 5 bis 10 Minuten ist die Polymerisation im wesentlichen abgeschlossen. Während der Polymerisationsphase, solange die Paste noch formbar ist, kann diese in jede gewünschte Form gebracht werden, also zum Beispiel zum Ausfüllen von Knochenhöhlen oder zum Einzementieren von Prothesen direkt in den Körper gebracht oder zur Herstellung von Formkörpern verwendet werden, die extrakorporal aushärten und danach an beliebigen Körperstellen eingesetzt werden können.

Bei zahlreichen Indikationen ist es wünschenswert, daß der Knochenzement pharmazeutische Wirkstoffe enthält. So können cytostatikahaltige Knochenzemente bei der Sanierung von Knochentumoren eingesetzt werden. Bei der Einzementierung von Prothesen und bei der Osteosynthese sind Knochenzemente, die Antibiotika, Antiseptika sowie gegebenenfalls knochenwachstumsfördernde Substanzen enthalten, vorteilhaft. Formkörper aus wirkstoffhaltigen Knochenzementen können in Weichteilgewebe als lokale Wirkstoffdepots mit verzögter Wirkstofffreisetzung implantiert werden.

In EP 0 202 445 A1 ist beispielsweise ein derartiger cytostatikahaltiger Knochenzement sowie ein daraus hergestelltes Pharmakadepot mit besonders günstigen Freisetzungseigenschaften beschrieben. Aus dieser Druckschrift geht hervor, daß der jeweilige Wirkstoff dem Basismaterial des Knochenzementes, also dem Präpolymeren und/oder dem Monomeren als feinteiliges Pulver, zugemischt wird, so daß es dann in dem entstehenden Polymerisat homogen verteilt vorliegt.

In der Praxis hat sich hier jedoch gezeigt, daß eine Bereitstellung der Knochenzementkomponenten in vorkonfektionierter Form, bei der entweder eine der Komponenten, vorzugsweise das Polymerisat, bereits den pharmazeutischen Wirkstoff enthält oder bei der der Wirkstoff separat gepackt ist, um bei der Anmischung zugegeben zu werden, nicht den Anforderungen, die an ein für die Implantation in den Körper vorgesehenes medizinisches Produkt gestellt werden müssen, entspricht. Bei einem derartigen wirkstoffhaltigen Knochenzement bzw. seinen Komponenten ist es nämlich nicht möglich, die erforderliche und bei entsprechenden wirkstofffreien Produkten problemlose Endsterilisation nach üblichen Methoden wie Bestrahen mit γ -Strahlung oder Begasung mit Ethylenoxid durchzuführen. Zahlreiche der hier in Frage kommenden pharmazeutischen Wirkstoffe sind empfindlich gegenüber Einwirkung von γ -Strahlung oder Ethylenoxid. Dies trifft in besonderem Maße auch auf Cytostatika wie etwa dem hier bevorzugt eingesetzten Wirkstoff Methotrexat zu. Eine Sterifiltration der flüssigen Monomerkomponente, der feinpulvrig Wirkstoff zugesetzt ist, führt letztendlich zur Abtrennung des im Monomer im wesentlichen unlöslichen Wirkstoffes. Die Bereitstellung aller dieser drei Knochenzementkomponenten würde demnach die Ver-

fügbarkeit des pharmazeutischen Wirkstoffes aus einer sterilen Produktionslinie erfordern. Die Produktion eines pharmazeutischen Wirkstoffes unter durchgängig sterilen Bedingungen ist aus naheliegenden Gründen äußerst aufwendig.

Es bestand daher die Aufgabe ein Verfahren zu entwickeln, mit dem wirkstoffhaltige Knochenzemente bzw. deren Vor- sowie auch ihre Folgeprodukte auf einfache Weise in steriler Form bereitgestellt werden können.

Es wurde nun gefunden, daß ein Knochenzement, der sich zusammensetzt aus einer polymeren Feststoffkomponente, einer flüssigen Monomerkomponente und einer Lösung eines pharmazeutischen Wirkstoffes in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt, praktisch keine Veränderung hinsichtlich Verarbeitbarkeit, Aushärtungsverhalten und mechanischer Festigkeit zeigt. Bei dieser Zusammensetzung und Vorgehensweise ist es möglich, die Wirkstofflösung vor der Vereinigung mit der Monomerkomponente oder der Feststoffkomponente einer Sterifiltration zu unterziehen, so daß in einfacher Weise alle diese drei Komponenten des Knochenzementes in steriler Form zur Verfügung gestellt werden können.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots, wobei sich der Knochenzement aus etwa 50 bis 75 Gew.% einer Feststoffkomponente, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen, und aus etwa 25 bis 50 Gew.% einer flüssigen Komponente, bestehend aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren, zusammensetzt, die zu einer flüssigen bis halbfesten Paste vermengt, gegebenenfalls in eine gewünschte Form gebracht und dann ausgehärtet werden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man den Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt, auflöst und diese Lösung mit der flüssigen Komponente oder der Feststoffkomponente vermischt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich alle üblichen Knochenzemente auf Acrylat-/Methacrylat-Basis bzw. die hierfür gebräuchlichen Ausgangsprodukte verwenden. Knochenzemente dieser Art sind im Handel erhältlich. Ihre Zusammensetzung und die Art ihrer Verarbeitung sind dem Fachmann geläufig.

Zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Knochenzementes ist es erfindungsgemäß vorgesehen den pharmazeutischen Wirkstoff zunächst in einem organischen Lösungsmittel aufzulösen und dann diese Wirkstofflösung mit der flüssigen Monomerkomponente oder der feinteiligen polymeren Feststoffkomponente des Knochenzementes zu vermischen. Die Wirkstofflösung ist

5 ohne weiteres durch Sterifiltration sterilisierbar, so daß hiermit alle Komponenten des wirkstoffhaltigen Knochenzementes, also auch die Wirkstofflösung, sterilisiert, in steriler Form bereitgehalten und unter Sterilbedingungen zum anwendungsfertigen Knochenzement verarbeitet werden können.

10 Für die Bereitung der Wirkstofflösung sind im wesentlichen alle üblichen organischen Lösungsmittel geeignet. Zweckmäßigerweise werden solche Lösungsmittel ausgewählt, in denen einerseits das vorgesehene Pharmazeutikum gut löslich ist, so daß eine möglichst hochkonzentrierte Lösung hergestellt werden kann, und mit dem sich andererseits die flüssige Monomerkomponente gut zu einer homogenen Phase mischt. Die Menge an Lösungsmittel wird so gewählt, daß sie 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Monomerkomponente, nicht übersteigt. Hierdurch ist gewährleistet, daß sich bei der Mischung der Komponenten zum gebrauchsfertigen Knochenzement die Verarbeitungseigenschaften, die 15 Aushärtungscharakteristik und die mechanische Festigkeit des ausgehärteten Knochenzementes nicht verändern. Vorzugsweise wird eine solche Menge an Lösungsmitteln gewählt, daß deren Anteil 5 bis 25 Gew.% und insbesondere 10 bis 15 Gew.%, bezogen auf 20 die flüssige Komponente, beträgt.

25 Die zum Einsatz gelangende Menge an pharmazeutischem Wirkstoff ist abhängig von dessen spezifischer Wirksamkeit, der medizinischen Indikation und vom jeweiligen Anforderungsprofil des Knochenzementes 30 bzw. des daraus herzustellenden Knochenersatzmaterials oder Pharmakadepots. In aller Regel ist ein Anteil an pharmazeutischem Wirkstoff von 0,1 bis 5 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge an Knochenzement, ausreichend; in Einzelfällen, insbesondere bei der Herstellung von implantierbaren Pharmakadepots, kann der Wirkstoffanteil auch höher, etwa bis zu 40 Gew.% liegen.

35 Erfindungsgemäß können alle pharmazeutischen Wirkstoffe in dieser Weise in Knochenzemente eingearbeitet werden, die zum einen von ihrem Wirkungsprofil 40 her in Knochenzementen, in Knochenersatzwerkstoffen sowie in implantierbaren Pharmakadepots sinnvoll sind und die zum anderen gegenüber den Bestandteilen von Knochenzementen sowie den bei der Aushärtung entstehenden Temperaturen ausreichend stabil sind. Als 45 Wirkstoffe kommen vorzugsweise Cytostatika wie Methotrexat, Cisplatin, Cyclophosphamid, Fluoruracil, Doxorubicin etc., Antibiotika wie Gentamicin, Clindamycin, Vancomycin, Teicoplanin etc., weiterhin Antiseptika sowie knochenwachstumsfördernde Substanzen in Betracht. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich im besonderen Maße zur Herstellung von Knochenzementen, die Cytostatika enthalten und für die nach bisherigem Verfahren eine Endsterilisation nicht möglich ist. Als besonders geeignet und vorteilhaft hat es sich für 50 das Cytostatikum Methotrexat erwiesen.

55 Überraschend hat sich hier gezeigt, daß das Freisetzungsvorverhalten von methotrexathaltigem Knochenzement, der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt worden ist, erheblich besser ist, als wenn

Methotrexat wie bisher lediglich in Form von feinteiligen Feststoff den Knochenzementkomponenten zugemischt wird. Die Freisetzungsscharakteristik entspricht etwa der eines methotrexathaltigen Knochenzementes, dem zur Verbesserung der Wirkstofffreisetzung Zusätze wie Aminosäuren, insbesondere wie in EP 0 202 445 A1 beschrieben, mit besonders feinteiligen Partikeln zugefügt worden sind. Bei nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Knochenzementen kann daher auf derartige Zusätze verzichtet werden, ohne Einbußen in der Freisetzungsscharakteristik hinnehmen zu müssen.

Als für Methotrexat gut geeignete Lösungsmittel haben sich 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid (DMSO), Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglycol, Propandiol oder Kombinationen hier von herausgestellt. Besonders bevorzugt sind 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon sowie ein Gemisch aus DMSO und Propandiol im Verhältnis 1:1.

Methotrexat kann in Form des Dinatriumsalzes oder auch in Form der freien Säure eingesetzt werden. Die Löslichkeit des Wirkstoffes in den genannten Lösungsmitteln ist so, daß für den für Methotrexat üblichen Bereich der Anwendungsmenge, nämlich 0,1 bis 4 Gew.%, bezogen auf die Gesamtmenge an Knochenzement, die Lösungsmittelmenge ohne weiteres auf zum Beispiel ein Zehntel der Monomermenge gewählt werden kann.

Bei Zugabe und Vermischung der Methotrexatlösung mit dem flüssigen Monomer erfolgt eine Ausfällung des Wirkstoffes aus dem Flüssigkeitsgemisch in Form eines feindispersen Feststoffes. Es wird angenommen, daß das Vorliegen des Wirkstoffes im Knochenzement in dieser feindispersen Form verantwortlich ist für die gegenüber üblicher Zumischung verbesserte Freisetzungsscharakteristik.

Selbstverständlich kann das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffes durch die bekannten und üblichen Zusätze noch beeinflußt und gegebenenfalls weiter verbessert werden. Als derartige Zusätze kommen Aminosäuren wie Arginin sowie Hydroxyapatit oder Natriumhydrogencarbonat, möglichst in feinteiliger Form mit Partikelgrößen unter 100 µm, in Frage. Durch solche Zusätze läßt sich insbesondere die Anfangskonzentration der Wirkstofffreisetzung regeln.

Die Feststoffkomponente, die üblicherweise als Peropolymerat von Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer mit Partikelgrößen zwischen 5 und 250 µm vorliegt, enthält einen Polymerisationskatalysator wie etwa Dibenzoylperoxid. Weiterhin kann sie Röntgenkontrastmittel wie zum Beispiel Zirkondioxid, Farbstoffe zur Kennzeichnung wie etwa Chlorophyll sowie Füllstoffe und gegebenenfalls weitere Zusätze enthalten. Gängige Füllstoffe sind beispielsweise osteoinduktiv bzw. osteokonduktiv wirkende Calciumphosphate wie insbesondere Hydroxyapatit und Tricalciumphosphat. Der Anteil aller dieser Zusätze kann in einem weiteren Bereich variieren und ist abhängig vom jeweiligen Anforderungsprofil des Knochenzementes bzw. der entsprechenden Folge-

produkte. Er übersteigt in der Regel kaum 30 Gew.%, bezogen auf die Feststoffkomponente. Die flüssige Monomerkomponente Methylmethacrylat enthält in aller Regel einen Polymerisationsbeschleuniger wie Dimethyl-p-toluidin sowie Hydrochinon als Stabilisator in den hierfür üblichen Mengen. Weiterhin können Farbstoffe und sonstige zweckmäßige Zusätze vorhanden sein. Die Feststoffkomponente läßt sich ohne weiteres mit γ -Strahlung oder mit Ethylenoxid sterilisieren; die flüssige Komponente und die Wirkstofflösung können jeweils einer Sterilfiltration unterzogen werden. Beide Komponenten können getrennt und steril in entsprechende Behältnisse abgefüllt werden.

Der wirkstoffhaltige Knochenzement wird zweckmäßigigerweise in Form eines Sets bereitgestellt, das sich aus getrennten Packungen der drei Hauptkomponenten zusammensetzt. Komponente (a) beinhaltet die Feststoffkomponente, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen, deren Anteil etwa 50 bis 75 Gew.% des Knochenzementes beträgt. Komponente (b) beinhaltet die flüssige Komponente, bestehend aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren, deren Anteil etwa 25 bis 50 Gew.% des Knochenzementes beträgt. Komponente (c) beinhaltet die Lösung des Wirkstoffes in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt.

Vorzugsweise sind die Mengen der Komponenten so aufeinander abgestimmt, daß die gesamten drei Packungsinhalte miteinander vereinigt werden. Die Mengenabstimmung erfolgt nach Maßgabe des vorgesehenen Anwendungszweckes und je nach dem, ob ein niedrigviskoser, ein mittelviskoser oder ein hochviskoser Zement erwünscht ist. Die Feststoffkomponente ist dabei einer Endsterilisation mit mittels Strahlung oder Ethylenoxid, die flüssige Monomerkomponente und die Wirkstofflösung sind jeweils einer Sterilfiltration unterzogen worden und steril in geeignete Packmittel abgefüllt.

Zweckmäßig ist die Ergänzung dieses Sets mit einer Vorrichtung zum Anmischen und/oder Ausbringen des Knochenzementes. Entsprechende Vorrichtungen sind bekannt und gebräuchlich. Vorzugsweise ermöglichen entsprechende Vorrichtungen das Anmischen des Knochenzementes unter Vakuum sowie das kombinierte Ausbringen des Zementes mittels einer Knochenzementspritze.

Die Herstellung des gebrauchsfertigen wirkstoffhaltigen Knochenzementes und seine weitere Verarbeitung erfolgen in völliger Analogie zu bisherigen Knochenzementsystemen, nur daß zunächst die Wirkstofflösung und die flüssige Monomerkomponente zusammengebracht und miteinander vermischt werden und dann erst zu diesem Gemisch das Polymerpulver zugegeben wird.

Gleichermaßen kann man auch zunächst das Polymerpulver mit der Wirkstofflösung vermischen und danach das Monomer zugeben. Nach inniger Durchmischung der Komponenten setzt durch den enthaltenen Katalysator die Polymerisation ein; für den Zeitraum einiger Minuten bleibt die Masse flüssig bis plastisch verformbar; danach liegt das ausgehärtete Endprodukt vor.

Der wirkstoffhaltige Knochenzement kann in üblicher Weise während des flüssigen bzw. plastischen Stadiums für die Implantation von Knochenprothesen verwendet werden. Der Chirurg kann auch die Masse zu Formkörpern beliebiger Form und Größe verarbeiten und diese nach der Aushärtung als lokale Wirkstoffdepots in die zu behandelnden Körperebereiche implantieren. Derartige implantierbare Pharmakadepots können auch bereits vorgefertigt angeboten werden.

Beispiel

125 g Methotrexat-Säure werden in 1 l 2-Pyrrolidon gelöst und über ein 0,2-µm-Teflonfilter sterilfiltriert, zu jeweils 1 ml in braune Injektionsflaschen steril abgefüllt und verschlossen.

Mit einer sterilen Spritze wird die Methotrexat-Lösung aus der Flasche entnommen und mit 10 ml Methylmethacrylat gemischt. Methotrexat fällt dabei feindispers aus.

Zu der Suspension wird Knochenzementpulver der Zusammensetzung 15,5 g PMMA/PMA-Copolymer (94/6), 3 g Hydroxylapatitpulver (2-5 µm) und 2 g Zirkondioxidpulver gegeben.

Monomer und Polymer enthalten das übliche Startersystem aus Dimethyl-para-Toluidin und Di-Benzoylperoxid.

Nach gründlicher Mischung ist der Zement einsatzbereit.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von wirkstoffhaltigen Knochenzementen sowie daraus hergestellter Knochenersatzmaterialien oder implantierbarer Pharmakadepots, wobei sich der Knochenzement aus etwa 50 bis 75 Gew.% einer Feststoffkomponente, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen, und aus etwa 25 bis 50 Gew.% einer flüssigen Komponente, bestehend aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren, zusammensetzt, die zu einer flüssigen bis halbfesten Paste vermengt, gegebenenfalls in eine gewünschte Form gebracht und dann ausgehärtet werden, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Kom-

ponente, nicht übersteigt, auflöst und diese Lösung mit der flüssigen Komponente oder mit der Feststoffkomponente vermischt.

- 5 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Lösungsmittel 5 bis 25 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 15 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, beträgt.
- 10 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffkomponente einer Endsterilisation mittels Strahlung und/oder Ethylenoxid unterzogen und die flüssige Komponente und die Wirkstofflösung sterilfiltriert werden.
- 15 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Cytostatika, Antibiotika, Antiseptika oder knochenwachstumsfördernde Substanzen sind.
- 20 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Methotrexat verwendet wird.
- 25 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, DMSO, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ethylenglycol, Propandiol oder Kombinationen hiervon verwendet werden.
- 30 7. Set zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Knochenzementes, zusammengesetzt aus getrennten Packungen von
 - (a) einer Feststoffkomponente, bestehend aus einem feinteiligen Polymerisat von Acryl- und/oder Methacrylsäureestern sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationskatalysatoren, Röntgenkontrastmitteln, Füllstoffen und Farbstoffen, deren Anteil etwa 50 bis 75 Gew.% des Knochenzementes beträgt,
 - (b) einer flüssigen Komponente, bestehend aus einem Acryl- und/oder Methacrylsäureestermonomeren sowie gegebenenfalls weiteren Zusätzen wie Polymerisationsbeschleunigern und Stabilisatoren, deren Anteil etwa 25 bis 50 Gew.% des Knochenzementes beträgt, und
 - (c) einer Lösung eines Wirkstoffes in einem organischen Lösungsmittel, dessen Anteil 50 Gew.%, bezogen auf die flüssige Komponente, nicht übersteigt,
- 40 55 sowie gegebenenfalls einer Vorrichtung zum Anmischen und/oder Ausbringen des Knochenzementes.
8. Set nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Packungseinheit (a) einer Endsterilisation mit-

tels Strahlung und/oder Ethylenoxid und der Inhalt der Packungseinheiten (b) und (c) einer Sterilfiltration unterzogen worden sind.

9. Set nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß 5
in Packungseinheit (c) als Wirkstoff Methotrexat ent-
halten ist.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55